

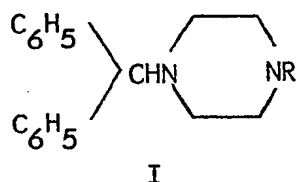


19	21	NUMERO	10
504202		FECHA DE PRESENTACION	A3
8304135			

PATENTE DE INTRODUCCION

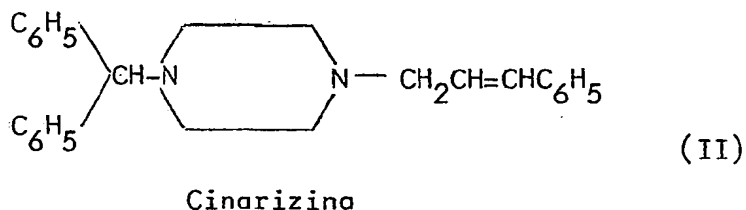
47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	
54				TITULO DE LA INVENCIÓN
"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE BENZHIDRILPIPERAZINAS"				
				59
Patente Búlgara nº 17385, solicitada 9-11-71, a favor de S.Zikolova, K.Ninov y P.Manolov.				
				71
FERRER INTERNACIONAL, S.A.				
				DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Gran Vía Carlos III, 94 - BARCELONA.-				
				72
73				TITULAR (ES)
				74
PASCUAL CIVANTO CANTO 218-6				

La presente invención consiste en la obtención de benzhidril  
piperazinas de fórmula general I:



donde R puede comprender un radical alquil de 2 hasta 8 átomos  
de carbono, un radical alquenil de 3 ó 4 átomos de carbono, un  
radical fenilalquil o un radical difenilalquil de longitud de ca  
dena de 2 ó 3 átomos de carbono, además de restos fenoxietil, -  
naftilmetil, fenilacetil, difenilacetil, difenilpropionil, naf-  
tilacetil, ciclohexil, ciclopentil, dietilaminoetil, piperidino-  
etil o morfolinoetil, incluyendo diferentes sales con ácidos ór-  
gánicos o inorgánicos farmacológicamente aceptables.

Los nuevos compuestos obtenidos pueden mostrar ciertas analo  
gías con las del preparado belga que se denomina Cinarizina.





rrespondientes dan las sales deseadas.

Dos de los compuestos: el N<sup>1</sup>-benzhidril-N<sup>4</sup>-alilpiperazina (Compuesto nº 7 de la tabla adjunta) y el N<sup>1</sup>-benzhidril-N<sup>4</sup>-nafilacetilpiperazina (Compuesto nº 22 de la tabla adjunta) se han  
5 sometido a estudios farmacológicos, examinando las influencias que puedan ejercer sobre el sistema cardíaco, sobre el sistema nervioso vegetativo y sobre la musculatura lisa.

También se ha estudiado el límite de toxicidad que pudieran tener los productos. Los resultados de dichos estudios demue--  
10 tran que estos compuestos son fisiológicamente activos. Es especialmente importante señalar el efecto vasodilatador que ejerce el compuesto nº 7 sobre las venas y sobre las coronarias, aumentando la actividad de estas últimas, como demostraron los experi-  
15 mentos llevados a cabo "in vitro". El efecto de aumento de la actividad coronaria en corazón aislado alcanzó un máximo del 160%. El control efectuado con propilamina mostró un 108% y el control efectuado con cinarizina un 104%. Consecuentemente, podemos lle-  
gar a la conclusión de que el compuesto nº 7 es aproximadamente un 50% más eficaz que la propilamina o la cinarizina para los fi-  
20 nes mencionados.

Ambos compuestos con conocidos por sus efectos espasmolíticos, siendo el efecto espasmolítico del compuesto nº 7 casi idéntico al efecto de la papaverina. En relación con el sistema nervioso vegetativo, estas sustancias no son tan especialmente ac-  
25 tivas mostrando tan solo un efecto hipotensivo de corta duración.

El compuesto nº 7 tiene una  $DL_{50}$  media de aproximadamente - 100 mg/kg y está calculado por Korber. Su reabsorción es buena. El índice de reabsorción del preparado es alrededor de dos, siendo su propiedad terapéutica de esta manera satisfactoria.

5 En base a estos estudios farmacológicos llevados a cabo se puede llegar a la conclusión de que estas sustancias son biológicamente activas y que otros estudios más detallados de sus propiedades pueden contribuir a obtener una nueva serie de sustancias terapéuticas.

10 Los compuestos de fórmula general I son nuevos no figurando en la literatura especializada. La importancia y las características de R se pueden considerar en la tabla adjunta.

15 Hecha la descripción del invento se describen a continuación dos ejemplos prácticos, no limitativos, referidos al posible camino para su obtención, según las líneas del procedimiento preconizado, industrializable, empleando cantidades mayores a las expuestas.

EJEMPLO 1:  $N^1$ -etil- $N^4$ -benzhidrilpiperazina

20 Se disuelven 5,04 g (0,02 m) de N-monobenzhidrilpiperazina en 50 ml de benceno, en presencia de 2 g (0,024 m) de  $CO_3NaH$ . Esta mezcla se calienta en un baño de agua durante 30 minutos y - luego se le agrega 3,1 g (0,02 m) de yoduro de etilo disuelto en 50 ml de benceno. La nueva mezcla se calienta durante cuatro horas. Se filtra y se enfría. Del filtrado por acidificación con -  
25 ácido clorhídrico se obtiene el clorhidrato y si se utiliza el

ácido pícrico, se obtiene el picrato correspondiente.

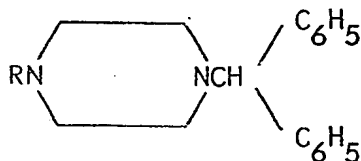
Clorhidrato, p.f. 251-3º (d). Resultado calculado en % :  
C 64,55; H 7,37; N 7,98; Cl 20,12. Encontrado: C 64,70; H 7,50;  
N 7,77; Cl 20,11.

Picrato, p.f. 232-3º (d). Resultado calculado en %: C 50,42;  
5 H 4,07; N 15,12. Encontrado: C 50,69; H 3,86; N 15,45.

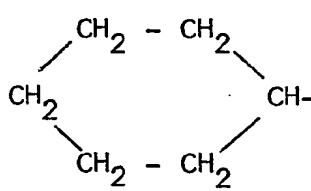
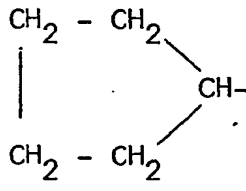
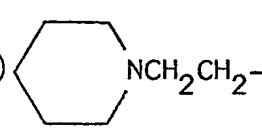
EJEMPLO 2: N<sup>1</sup>-(beta-fenil)etil-N<sup>4</sup>-benzhidrilo piperazina

Se disuelven 4 g (0,021 m) de mono-N-(beta-fenil)-etilpipe-  
razina en 80 ml de benceno, en presencia de 4 g (0,036 m) de car-  
bonato sódico. La mezcla se calienta durante aproximadamente 30  
10 minutos y luego se añade una solución de 4 g (0,021 m) de clóru-  
ro de benzhidrilo en 20 ml de benceno. La nueva mezcla así obte-  
nida se calienta durante 5 horas. El sedimento que queda después  
del enfriamiento y de la filtración se seca sobre sulfato sódico  
y el benceno se elimina por destilación. Parte de este sedimento  
15 se disuelve en etanol mezclándolo luego con una disolución eté-  
rea de ácido oxálico. Por cristalización se obtiene el oxalato  
correspondiente de p.f. 184-186º. Contenido calculado: C 64,93%;  
H 5,97%; N 5,22%. Encontrado: C 64,58%; H 6,30%; N 4,99%.

Por medio del método descrito se pueden obtener los compues-  
20 tos relacionados en la la tabla siguiente:

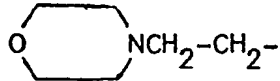


	R	sal o base	p. f.
5	1) $\text{CH}_3\text{CH}_2-$	Clorhidrato	251-3º (d)
		Picrato	232-3º (d)
	2) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	Clorhidrato	237-40º
		Oxalato	128-30º (d)
		Tartrato	200-203º (d)
10	3) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	Oxalato	105-8º (d)
		Picrato	218-21º (d)
		Tartrato	198-200º (d)
	4) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	Oxalato	124-6º (d)
		Picrato	225-7º (d)
15		Tartrato	207-7º (d)
	5) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	Oxalato	140-2º (d)
		Tartrato	202-4º (d)
	6) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	Oxalato	180-3º (d)
		Tartrato	205-8º (d)
20	7) $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2-$	Clorhidrato	226-8º
	8) $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}.\text{CH}_2-$	Oxalato	179-81º (d)
		Picrato	210-12º (d)
	9) $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	Oxalato	184-6º (d)
	10) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	Oxalato	198-9º (d)
25		Picrato	213-5º (d)
	11) $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHCH}_2-$	Oxalato	195-7º (d)
	12) $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$	Oxalato	230-33º (d)
		Picrato	288-90º (d)

	13) $\alpha$ -C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> CH <sub>2</sub> -	Oxalato	200-019(d)
	14) $\alpha$ -C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Oxalato	192-49 (d)
	15) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Oxalato	158-609(d)
	16) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO-	Oxalato	140-429
5		Tartrato	145-79
	17) p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO-	Clorhidrato	237-409
		Citrato	150-39 (d)
	18) 3,4,5-(CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> CO-	Base	149-509
	19) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CO-	Base	141-39
10	20) (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CHCO	Picrato	188-909(d)
	21) (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> CO-	Base	113-59
		Clorhidrato	128-309
	22) $\alpha$ -C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> CH <sub>2</sub> CO-	Base	166-709
		Clorhidrato	257-99
15	23) 	Oxalato	193-59 (d)
		Tartrato	160-29
		Citrato	134-69 (d)
	24) 	Oxalato	186-89 (d)
		Tartrato	180-829(d)
20		Citrato	100-029(d)
	25) (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Oxalato	167-99 (d)
	26) (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Oxalato	154-69 (d)
		Tartrato	174-69 (d)
25	27) 	Oxalato	132-59 (d)
		Tartrato	158-619(d)



28)



Oxalato

160-2º (d)

Tartrato

160-3º (d)

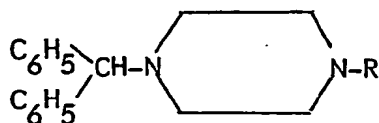
5

Descrita la esencialidad de la invención de modo suficiente como para poder ser llevada a la práctica por técnico en la materia se recaba hacer extensivo el privilegio que se solicita a las variaciones de detalle que no alteren a la esencia de la invención resumida en sus detalles de novedad en las siguientes reivindicaciones que extractan, resumen y complementan a la memoria que antecede.

# REIVINDICACIONES

1ª) - Procedimiento de obtención de benzhidrilpiperazinas de fórmula general I:

5



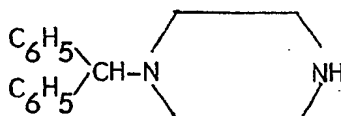
I

10

donde R consiste en un radical alquil de 2 a 8 átomos de carbono, un radical alquenil de 3 ó 4 átomos de carbono, un radical fenilaquil o un radical difenilaquil de longitud de cadena de 2 ó 3 átomos de carbono, además de restos fenoxietil, naftilmetil, naftiletil, benzoil, p-clorobenzoil, trimetoxibenzoil, fenilacetil, difenilacetil, difenilpropionil, naftilacetil, ciclohexil, ciclopentil, dietilaminoetil, dimetilaminoetil, piperidinoetil, o morfolinoetil, incluyendo sales con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente aceptables, caracterizado por hacer reaccionar la benzhidrilpiperazina de fórmula III:

15

20



III

con el halogenuro de fórmula general IV:

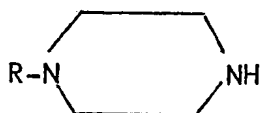
XR

25

IV

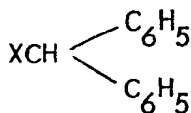
donde X es cloro, bromo o yodo y R tiene igual significado que en I.

2ª) - Procedimiento de obtención de benzhidrilpiperazinas de fórmula general I, según la Reivindicación 1ª, caracterizado por hacer reaccionar la piperazina de fórmula general V:



V

donde R tiene igual significado que en I, con el halogenuro de fórmula general VI:



VI

donde X tiene igual significado que en IV.

3ª) - Procedimiento de obtención de benzhidrilpiperazinas - según las reivindicaciones anteriores, caracterizado por efectuar las reacciones en un disolvente adecuado, tal como benceno, tolueno, xileno, metanol, etanol o agua y en presencia de un álcali, convirtiéndose después las bases así obtenidas a sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables, según los procedimientos usuales de la Química Orgánica.

4ª) - PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE BENZHIDRILPIPERAZINAS.

Todo ello tal y como ha quedado descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de once hojas mecanografiadas y foliadas por una sola de sus caras.

Barcelona, 6 JUL. 1981

PASCUAL CIVANTO  
P. P.

Firmado: Jaime Juncosa Miró

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**